

Multiresistent Tuberkulose

Et økende problem!

Ida Kristina Moberg



Litteraturstudie ved Det Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

9. mars 2012

Veileder: Professor Dr. Med Tone Tønjum, Senter for Molekylærbiologi og Nevrovitenskap

Biveileder: Dr. Philos Seetha V. Balasingham, Senter for Molekylærbiologi og Nevrovitenskap

Innholdsfortegnelse

INNHold	2
ABSTRACT	3
1. INNLEDNING	4
1.1 Problemstilling	4
1.2 Historie	4
1.3 Etiologi	4
1.4 Patogenese	5
1.5 Diagnostikk	7
1.6 Forebyggelse	10
1.7 Behandling	10
1.8 Definisjoner	11
2. METODE	12
3. RESULTAT	13
3.1 Forekomst av tuberkulose og multiresistens i Norge og globalt	13
3.2 Mekanismer for resistensutvikling hos <i>M. tuberculosis</i>	16
3.3 Diagnostikk av resistens	17
3.4 Forebyggelse	19
4. DISKUSJON OG KONKLUSJON	21
5. REFERANSER	23

Abstract

BACKGROUND: Tuberculosis is mainly caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Approximately one-third of the world's population is infected. In 2011, WHO Europe presented a new action plan against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), i.e. disease caused by Mtb strains resistant against the two most commonly used antituberculous drugs, rifampicin and isoniazid. According to WHO estimates, there were around 81 000 cases of MDR-TB in Europe in 2009. The number is expected to increase unless preventative measures are taken.

OBJECTIVE: In this thesis, I have reviewed selected parts of the literature published on MDR-TB, with the focus mainly on epidemiology, mechanisms causing drug resistance, diagnosis of drug resistance and MDR-TB prevention.

METHOD: Multiple searches of the PubMed database carried out in the beginning of 2012. Articles included, except two, were published in the past ten years. Epidemiological data was collected from reports by the WHO and Folkehelseinstituttet.

RESULTS AND CONCLUSION: The global prevalence of MDR-TB in 2010 was estimated to be 650 000. Only 50 000 cases were diagnosed and reported to the WHO. The highest MDR-TB percentage of the six WHO regions was found in Europe. Drug resistance is caused by spontaneous mutations in the Mtb genome. Several new diagnostic methods have been developed over the past years. For example, the Xpert MTB/RIF assay can be used to diagnose tuberculosis and detect rifampicin resistance in less than 2 hours. A point-of-care diagnostic test is essential to prevent further spread of MDR-TB.

Sammendrag

BAKGRUNN: Tuberkulose årsakes i hovedsak av bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Rundt en tredjedel av verdens befolkning er smittet. I fjor presenterte WHO Europa en ny handlingsplan mot multiresistent tuberkulose (MDR-TB), d.v.s. tuberkulose forårsaket av Mtb-stammer resistente mot de to vanligste tuberkulosemedikamentene, rifampicin og isoniazid. Ifølge estimat fra WHO var det i 2009 ca 81 000 tilfeller av MDR-TB i Europa. Antallet tilfeller forventes å øke hvis ikke forebyggende tiltak settes igang.

MÅLSETNING: I denne oppgaven har jeg gjennomgått en del av det publiserte materialet om MDR-TB. Mitt fokus har vært epidemiologi, mekanismer for resistensutvikling, diagnose av resistens og forebyggelse.

METODE: Flere søk i databasen PubMed utført til og med mars 2012. De inkluderte artiklene, untatt to, var publisert i løpet av de siste ti årene. De epidemiologiske data som er brukt ble innhentet fra rapporter av WHO og Folkehelseinstituttet.

RESULTAT OG KONKLUSJON: Den globale prevalensen av MDR-TB ble estimert til 650 000 tilfeller i 2010. Kun 50 000 tilfeller ble diagnostisert og rapportert til WHO. Europa hadde den høyeste andelen MDR-TB av de seks WHO regionene. Resistens årsakes av spontanmutasjoner i Mtb's genom. De siste årene har det blitt utviklet flere nye metoder for å påvise Mtb og resistens. For eksempel kan Xpert MTB/RIF-testen påvise tuberkulose og rifampicinresistens på under 2 timer. En point-of-care metode for tuberkulose-diagnostikk er nødvendig for å forebygge videre spredning av MDR-TB.

1. Innledning

1.1 Problemstilling

Følgende overskrift kunne leses på Aftenpostens hjemmeside 14.09.11: ”WHO slår tuberkulosealarm i Europa – Verdens helseorganisasjon (WHO) advarer europeiske land mot en alarmerende økning i antallet tilfeller av multiresistent tuberkulose” (1). Artikkelen omhandler WHO Europas handlingsplan mot multiresistent tuberkulose som ble presentert i september 2011: ”The consolidated action plan to prevent and combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region, 2011-2015”. Ifølge beregninger fra WHO var det i 2009 ca 81 000 tilfeller med multiresistent tuberkulose i Europa. Handlingsplanen har som mål å begrense spredningen av multiresistent tuberkulose gjennom forebyggelse, diagnostikk, resistensbestemmelse og behandling i alle 53 medlemsland i WHO Europa regionen (2).

I løpet av medisinstudiet har jeg møtt tuberkulosepasienter, bl.a. på isolasjonsposten ved Oslo universitetssykehus. Å møte pasienter under slike forhold med verneutstyr fører til refleksjon. Det er skremmende at multiresistens (MDR-TB), og spesielt ”extended MDR” (XDR-TB), fører til at det ikke finnes effektiv behandling for disse pasientene. Dette er noe som kan få store konsekvenser for samfunnet. Hva skal man da gjøre med disse pasientene?

I denne oppgaven har jeg arbeidet utfra følgende problemstilling:

- 1) *Hvordan oppstår og utvikles multiresistent tuberkulose?*
- 2) *Hvilke metoder finnes for å diagnostisere dette?*
- 3) *Hva er forekomsten av multiresistent tuberkulose i Norge og globalt? Er dette noe som vestlige land, deriblant Norge, vil se mer av i framtiden?*

1.2 Historie

Tuberkulose har eksistert hos mennesker i mange tusen år. Man har funnet spor av sykdommen i bl.a. 7000 år gamle skjelettrestrester fra nåværende Tyskland og i 6000 år gamle egyptiske mumier (3).

Forekomsten av tuberkulose i Europa økte i løpet av 1700- og 1800-tallet. Sykdommen gikk fra å være endemisk til å bli en epidemi. Faktorer som befolkningsvekst, underernæring, urbanisering og trangboddhet bidro til dette. Den store emigrasjonen av mennesker fra Europa medførte at tuberkulose spredte seg til andre verdensdeler.

Tuberkuloseepidemien var på sitt verste i Vesteuropa under første halvdel av 1800-tallet. I Østeuropa nådde epidemien toppen under andre halvdel av 1800-tallet (4). I Norge var dødeligheten som størst rundt år 1900 med ca 7000 dødsfall per år (5, 17). Deretter skjedde en nedgang som hadde sammenheng med bedret sosioøkonomisk standard i befolkningen samt isolering av syke. Tuberkulose fortsatte å være en vanlig forekommende sykdom i Norge helt til slutten av 1940-tallet (17). BCG-vaksinen ble utviklet i 1921 og det første antibiotikum med effekt mot tuberkulose, streptomycin, ble oppdaget i 1944. Disse faktorene bidro ytterligere til tilbakegangen i industrialiserte land.

Den nedadgående trenden for tuberkuloseforekomsten i I-land snudde i senere delen av 1980-tallet. Man observerte en økt insidens i bl.a. USA, England og Wales (11, 12). I 1993 erklærte WHO tuberkulose som ”a global emergency”.

1.3 Etiologi

Tuberkelbasillen ble oppdaget av den tyske mikrobiologen Robert Koch i 1882. Den fikk senere navnet *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, Mtb) (Fig. 1). Mykobakteriene deles inn i henholdsvis *M. tuberculosis*-komplekset og non-tuberculosis mykobakterier. I *M.*

tuberculosis-komplekset inngår de mykobakterier som kan årsake tuberkulose hos mennesker og andre pattedyr: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* og *M. pinnipedii*.

1.3.1 *M. tuberculosis*-komplekset

Mtb er den vanligste årsaken til tuberkulose hos mennesker (3). Det finnes ulike stammer av bakterien. *M. bovis* kan gi tuberkulose hos kveg og ville dyr samt hos mennesker. *M. africanum* forekommer fremst i Afrika nær ekvatorn. Den kan føre til sykdom hos mennesker og geiter. *M. microti* årsaker i hovedsak tuberkulose hos markmus, skogsmus og andre små pattedyr. *M. canetti* er en variant av Mtb. *M. caprae* ligner på *M. bovis*. *M. pinnipedii* ble isolert fra seler.

1.3.2 Non-tuberculosis mykobakterier

Non-tuberculosis mykobakterier finnes naturlig i miljøen. Flere enn 100 ulike typer er identifisert. Disse kan i sjeldne tilfeller føre til opportunistisk infeksjon. *M. avium* og *M. intracellulare* er de som hyppigst fører til infeksjon hos mennesker. De siste 10-20 årene har en økning av insidensen vært observert i Norge (7).



Fig. 1: Elektronmikroskopi av *M. tuberculosis* (13)

1.4 Patogenese

Tuberkulose er en kronisk granulomatøs betennelse, dvs. inflammasjon som kjennetegnes av opphopning av epitelioider (aktiverter) makrofager. Lungetuberkulose er den vanligste formen, men andre organer og vev kan også affiseres (8).

1.4.1 Smittemåte

Mtb smitter fremst via dråper i luften ved at tuberkelbasiller spres fra infekte personers luftveier. *M. bovis* kan smitte via upasteurisert melk.

1.4.2 Forløpet fra smitte til sykdom

Mtb inhaleres og tas opp av makrofager i alveolene via bl.a. mannose-, komplement- og scavengerreseptorer. Bakteriene hemmer surgjøringen av miljøet i makrofagene og forhindrer fusjonen mellom makrofager og lysosomer. Derved hemmes fagocytosen og bakteriene kan formere seg inne i makrofagene og spres videre ut i kroppen fra lungene med lymfe og blod. Makrofagene utskiller bl.a. cytokinene IL-12 og TNF (6).

Spesifikk immunitet mot tuberkulose utvikles etter 4-6 uker. Dendritiske celler presenterer Mtb-antigen for CD4+ T celler i lokale lymfeknuter. Dette fører til modning og aktivering av naive T lymfocytter. IL-12 utsondret av makrofager stimulerer CD4+ T cellene til å produsere IFN- γ . IFN- γ og TNF er viktige i aktiveringen av makrofager til epitelioider celler. Lymfocytter spesifikke for Mtb og makrofager trekkes til infeksjonsstedet. For å stanse

infeksjonen og forhindre spredning dannes granulomer (Fig. 2). Disse består av sentral oste nekrose omgitt av flerkjernete kjempeceller og en brem av lymfocytter. Kjempeceller er makrofager (epiteliode celler) som har gått sammen (6, 8).

I de fleste tilfeller klarer immunforsvaret å stanse sykdomsutviklingen. Det primære infeksjonsstedet gjennomgår da fibrose og kalsifisering. Personen merker få eller ingen symptomer. Hvis det fortsatt er levende tuberkelbaciller igjen i det primære infeksjonsstedet sier man at personen har latent tuberkulose.

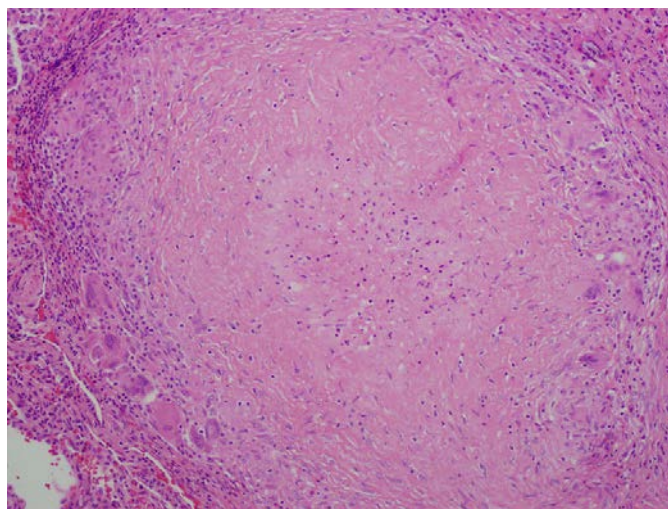


Fig. 2: Granulom med sentral nekrose og kjempeceller ved lungetuberkulose (14)

1.4.3 Primær tuberkulose (Pulmonal tuberkulose)

Hos ca 5 % av de infekterte personene klarer ikke immunforsvaret å stanse sykdomsutviklingen hvorpå primær tuberkulose utvikles (8). De klassiske symptomene er: langvarig hoste, etter hvert med oppspytt, vekttap, nattesvette og feber. Risikoen for sykdom er større hos barn og personer med svekket immunforsvar.

1.4.4 Sekundær tuberkulose

Sekundær tuberkulose innebærer at sykdom utvikles hos et allerede sensibilisert individ. Dette skjer hos under 5 % av de Mtb-smittede (8). Årsaken til sekundær tuberkulose er reaktivering av latent tuberkulose, pga. svekket immunforsvar, eller nysmitte. I områden med lav prevalens er reaktivering vanligst, som oftest ved dårlig ernæring, alkoholisme, redusert immunforsvar, etc. Der tuberkulose har høy forekomst er nysmitte vanligst.

Ved sekundær tuberkulose er spesifikk immunitet allerede ervervet. Den immunologiske reaksjonen fører til mer uttalt granulomatøs betennelse, ødeleggelse av vev og abscessdannelse. Tuberkuløse abscesser i lungene kan bli væskefylte og kalles kaverner.

1.4.5 Ekstrapulmonal tuberkulose

Tuberkulose kan forekomme i alle kroppens organer og vev. Sykdom utenfor lungeparenchymet kalles ekstrapulmonal tuberkulose. Overfladiske lymfeknuter er hyppigst affisert, deretter meningene (hjernebinnene) (6, 7). Eksempler på andre steder som kan være affiserte er bein, ledd, genitalia, nyrer, tarmer, peritoneum, perikard og hud. Tuberkuløs meningitt er en meget alvorlig form for ekstrapulmonal sykdom.

Den vanligste årsaken til ekstrapulmonal tuberkulose er spredning fra det primære infeksjonsstedet i lungene. Inntak av melk kontaminert med *M. bovis* eller sår i huden er sjeldne årsaker. Sykdom i mange organer kalles miliær eller disseminert tuberkulose.

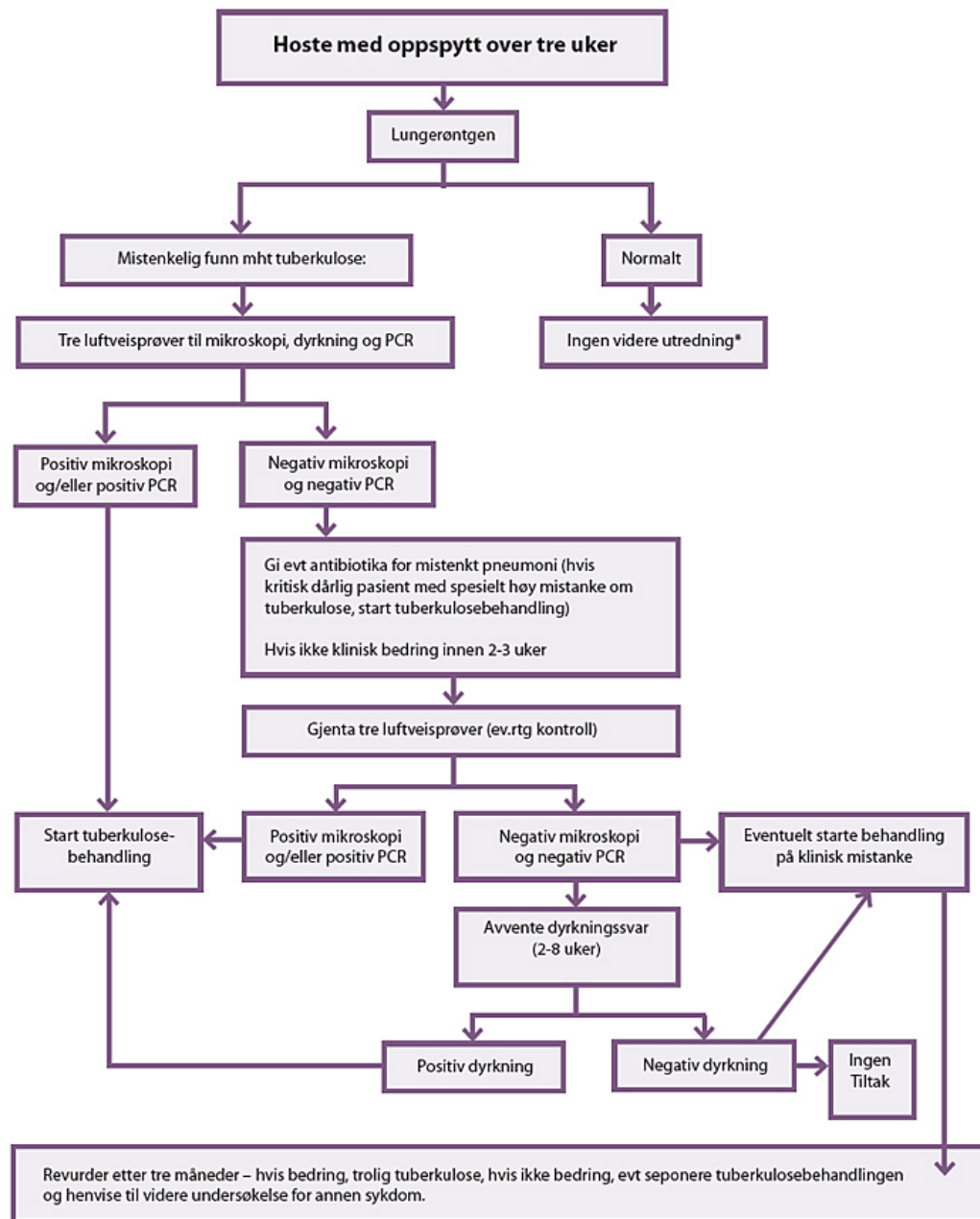
Ekstrapulmonal tuberkulose er sjeldnere enn lungetuberkulose. I 2010 var det totalt 138 tilfeller med ekstrapulmonal sykdom i Norge. Ca 90 % av disse pasientene var født i andre land enn Norge (7).

1.5 Diagnostikk

1.5.1 Kliniske symptomer

Vanlige symptomer hos pasienter med lungetuberkulose er gradvis økende hoste, nattesvette, lavgradig feber og vekttaap. Brystmerter og tungpust er sjeldnere. Ved kavernedannelse er det ofte seigt gulhvitt ekspektorat. Hemoptyse sees hvis blodårer i kaverneveggen brister. I noen tilfeller er sykdomsbildet mer akutt. Tuberkulose kan manifestere seg klinisk kun ved nattesvette og evt. vekttaap.

1.5.2 Flytskjema for utredning av mistenkt lungetuberkulose (7)



*Negativt røntgen thorax hos immunsvekkede utelukker ikke tuberkulose sykdom.

1.5.3 Billed-diagnostikk

Vanlig røntgenundersøkelse er hyppig brukt i diagnostikken av pulmonal og ekstrapulmonal tuberkulose. CT kan være til hjelp dersom det er sykdomsmistanke og vanlig røntgen av thorax ikke viste noen funn. For tuberkulose i sentralnervesystemet brukes CT- og/eller MR-undersøkelse. Det er ofte vanskelig å sikkert avgjøre om radiologiske funn er årsaket av

tuberkulose eller annen patologi (7). Derfor er mikrobiologiske undersøkelser helt nødvendige for å stille diagnosen.

Ved utredning av mistenkt lungetuberkulose er det anbefalt å henvise til lungerøntgen ved hoste med oppspytt som har vart lenger enn tre uker (7). Det vanligste funnet ved primær tuberkulose er forstørrede lymfeknuter. Det sees hos de fleste barn, men avtar i forekomst med alderen (6). Andre røntgenfunn som kan være tilstede ved tuberkulose er infiltrater, rundskygger og kaverner. Disse finnes oftest apikalt i lungene (7). Ved miliær tuberkulose sees mange spredte små forandringer over hele lungene.

1.5.4 Tuberkulinprøve

Tuberkulinprøve er en metode for å undersøke om en person er smittet med tuberkulosebakterier. Positiv test kan bety at personen er smittet av mykobakterier (*M. tuberculosis*-komplekset eller non-tuberculosis mykobakterier) eller er BCG-vaksinert. Siden 2004 brukes Mantoux-metoden i Norge. Den innebærer at en liten mengde tuberkulin (konsentrat laget av Mtb) injiseres i huden. Etter 72 timer leser man av størrelsen på indurasjonen i huden. Mantoux-prøve regnes som positiv dersom indurasjonen måler 6 mm eller mer. Grensen er ikke absolutt og man må ta hensyn til om personen har vært utsatt for tuberkulosesmitte, er BCG-vaksinert samt personens alder. Falske positive og negative reaksjoner er vanlig. Hos ca 15 % av de med tuberkulose viser Mantoux-metoden negativt svar (7).

1.5.5 Interferon- γ -baserte tester

Nye og spesifikke analyser av blodprøver for påvisning av infeksjon med Mtb representerer diagnostiske fremskritt, både ved latent tuberkulose og ved mistanke om aktiv tuberkuløs sykdom. Testene krever bare ett besøk, gir et ja/nei-svar, har høy spesifisitet og krever ikke spesielt utdannet personell for utførelse og tolking. Når disse testene blir fullt integrert i klinisk praksis, vil den kutane tuberkulinprøven ha en langt mindre rolle i kontrollen av tuberkulose. To blodtester er nå kommersielt tilgjengelige. De måler, ved ulike metodikk, hvorvidt testpersonens T-lymfocytter produserer interferon- γ ved eksponering for Mtb-antigenene ESAT-6 og/eller CFP-10. De kalles derfor interferon- γ -baserte tester. QuantiFERON-TB Gold (Cellestis International, Australia) og CLINISPOT (Oxford Immunotec, UK) er svært sensitive kvantitative tester. Basert på utarbeidede grenseverdier gir de et ja/nei-svar. Når det gjelder spesifisitet, synes studier å bekrefte at testene er betydelig bedre enn tuberkulinprøven (7).



Fig. 3: Ziehl-Neelsen farging av *M. tuberculosis* i sputum (13)

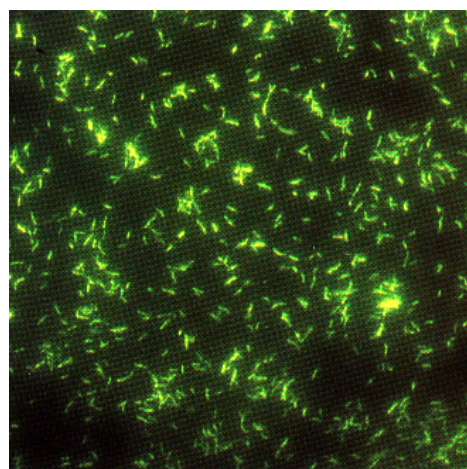


Fig. 4: Auramin-rhodamin farging av *M. tuberculosis* (58)

1.5.5 Mikrobiologisk diagnostikk

Direkte mikroskopi

Mistanke om tuberkulose kan bekreftes ved direkte mikroskopi. En prøve fra luftveiene farges etter Ziehl-Neelsen (Fig. 3) eller auramin-rhodamin (Fig. 4) metoden. Ved auramin-rhodamin farging mikroskoperes prøven i UV-lys. Metoden har ca 10 % høyere sensitivitet og tar kortere tid å utføre enn Ziehl-Neelsen (6). Sensitiviteten for begge metodene er avhengig av hvor lang tid som brukes på mikroskoperingen, utførerens erfaring og bakteriekonsentrasjonen i prøven (6). Ved mikroskoperingen ser man etter syrefaste staver. For at man skal kunne oppdage tuberkulosebakterier må det være 5 000-10 000 stykken per ml ekspektorat (7). Man kan ikke sikkert skille mellom Mtb og andre mykobakterier.

Nukleinsyrepåvisning

Polymerase chain reaction (PCR) og oligohybridisering er genteknologiske metoder for tuberkulosedagnostikk. Ved PCR brukes artsspesifikke nukleinsyreprober til å gjenkjenne bakterielt DNA eller RNA, som deretter amplifiseres ved bruk av enzymet Taq polymerase og vekselvise temperatursykluser i 30-40 runder. PCR-metodene er veldig følsomme og kan oppdage Mtb ved tilstedeværelse av DNA fra så få som 10 bakterier i prøven (9). Analysen tar noen timer å utføre. PCR-metodene påviser Mtb og kan ofte skille om sykdommen er årsaket av *M. tuberculosis*-komplekset eller av non-tuberculosis mykobakterier. Ved 16S rRNA gen-påvisning og PCR-DNA sekvensering- kan man skille mellom ulike mykobakteriearter og ved oligohybridisering kan man til en viss grad skille mellom ulike stammer av Mtb.

Dyrkning

Dyrkning kan utføres på flytende eller faste medium (Fig. 5). På flytende medium går dyrkningen raskere og oppvekst av mykobakterier kan ofte ses etter 2-3 uker, sammenlignet med etter 6-8 uker på faste medium. Dyrkning er en langt mer sensitiv metode enn direkte mikroskopi. Det kreves ca 10 bakterier per ml for at man skal oppdage tuberkulose ved dyrkning (7).

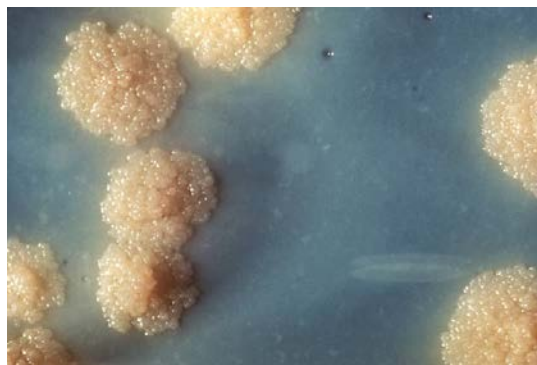
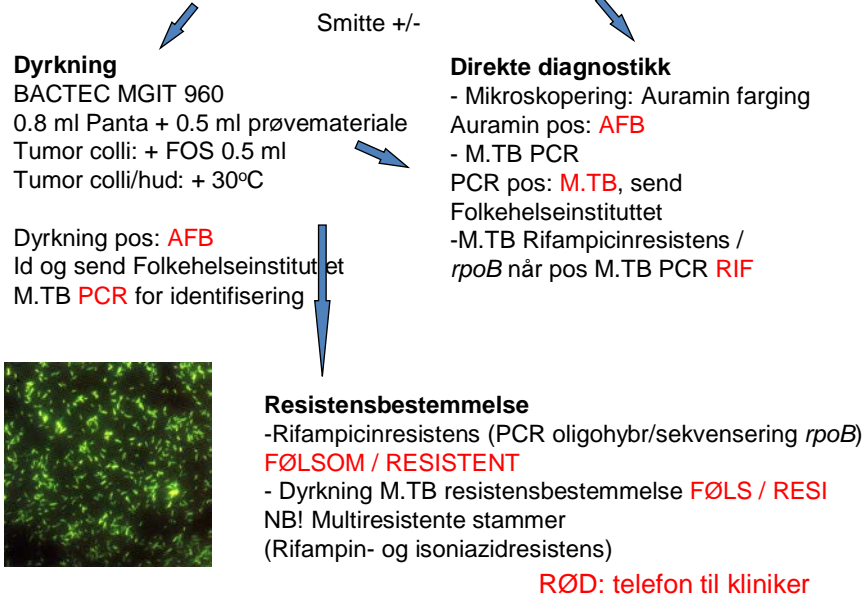


Fig. 5: Oppvekst av *M. tuberculosis* ved dyrkning (20)

Resistensbestemmelse

Resistensbestemmelse er viktig for at pasienten skal få riktig behandling. Det kan utføres gjennom dyrkning eller nukleinsyrepåvisning. Dyrkningsmetoden tar tilsammen 3-5 uker på flytende medium og 9-12 uker på fast medium (55). De tre standardmetodene for resistensbestemmelse ved dyrkning på faste medier er: absolutt konsentrasjon, resistens ratio og proporsjonsmetoden (6). PCR eller oligohybridisering er nukleinsyrepåvisningsmetoder som tar 1-2 dager. De kan oppdage spesifikke punktmutasjoner i gener for resistens. Hvis resistens mot førstelinjemedikamenter påvises, skal man også teste for andrelinjemedikamenter (7).

Flytskjema for laboratoriediagnostikk ved tuberkulose



1.6 Forebyggelse

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaksinen har vært i bruk i nesten 100 år. Den består av en levende svekket stamme av *M. bovis*.

Ifølge en meta-analyse fra 2006 gir BCG ca 80 % beskyttelse mot disseminert tuberkulose og tuberkuløs meningitt hos små barn (15). Graden av beskyttelse mot den vanligste sykdomsformen, lungetuberkulose, varierer fra 74 % og helt ned til 14 % (16).

I Norge inngikk BCG-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet fra 1947 til 2009. Fra 2009 gis den kun til personer med høy risiko for å bli smittet av tuberkulose (10).

1.7 Behandling

Tuberkulosebehandling strekker seg over lang tid. Den er delt inn i en intensivfase på 2 måneder og en fortsettelsesfase på 4 måneder. Det er viktig å behandle med flere medikamenter samtidig for å unngå resistensutvikling. I tilfeller med resistens må man behandle lenger enn 6 måneder og bruke andre medikamenter.

1.7.1 Standardbehandling i Norge

Behandlingen består av fire medikamenter under intensivfasen: isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol (7). Etambutol er ikke nødvendig hvis resistensbestemmelse har vist full følsomhet for alle medikamentene. Det kan også utelukkes dersom pasienten er av norsk opprinnelse, ikke har blitt smittet av tuberkulose i utlandet/av person fra utlandet og er HIV-negativ. Under fortsettelsesfasen skjer behandlingen med to medikamenter: isoniazid og rifampicin (7). Isoniazid kan gi neurologiske bivirkninger. For å forebygge dette gis pyridoksin til underernærte, gravide og ammende samt til personer med økt risiko for nevropati.

1.7.2 DOTS

Tuberkulosebehandling skal foregå etter så kalt directly observed treatment short course (DOTS). Det bygger på rask identifisering og diagnostikk av personer med mistenkt tuberkulosesmitte. Diagnostikken skjer gjennom mikroskopi av oppspytt og dyrkning for resistensbestemmelse. Medikamentene skal tas under observasjon av opplært helsepersonell.

På den måten er behandleren sikker på at pasienten tar sine medisiner. Dessuten reduseres risikoen for resistensutvikling.

1.7.3 Organisering av behandlingen

I Norge har en spesialist i lungemedisin, infeksjonsmedisin eller pediatri ansvar for å starte opp tuberkulosebehandling. Kommuneoverlegen er ansvarlig for den videre behandlingen. Alle pasienter skal tilbys DOTS. Undersøkelse og behandling i forbindelse med tuberkulose er gratis for pasienten.

1.8 Definisjoner

1.8.1 MDR-TB

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) defineres som tuberkulosebakterier resistente mot både isoniazid og rifampicin (7).

1.8.2 XDR-TB

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) defineres som tuberkulosebakterier resistente mot fire av de viktigste medikamentene mot tuberkulose: isoniazid, rifampicin, minimum ett fluorokvinolon og minimum ett injiserbart andrelinjemedikament (capreomycin, kanamycin eller amikacin) (7).

2. Metode

Arbeidet med denne oppgaven er basert på informasjon fra ikke systematiske søk i medisinske databaser, bøker og Internett.

Av medisinske databaser har jeg benyttet meg av Pubmed. Søkene ble utført vinteren 2012 og begrenset til engelskspråklige artikler publisert de siste ti årene. Jeg har kun brukt artikler som var tilgjengelige i fulltekst. For å utvide søket benyttet jeg meg også av MeSH-termer med søkeordene ”multi-drug resistant tuberculosis”. Jeg fikk tips fra min veileder om artikkelen ”Molecular diagnostics in tuberculosis: basis and implications for therapy”. Tre av artiklene om epidemiologi og Mtbs genom ble publisert for mer enn ti år siden.

Tuberkuloseveilederen og vaksinasjonsboka fra Folkehelseinstituttet har vært til god hjelp. Epidemiologiske data om tuberkulose og multiresistens i Norge og globalt har jeg funnet via Folkehelseinstituttets og WHO's hjemmesider. Jeg har også brukt forskjellige retningslinjer fra WHO.

3. Resultat

3.1 Forekomst av tuberkulose og multiresistens i Norge og globalt

3.1.1 Forekomst av tuberkulose i Norge

Norge har en lav forekomst av tuberkulose. I perioden 2005 til 2010 varierte antallet tilfeller mellom 250-400 per år (Tabell 1). Rundt 90 % av disse utgjordes av innvandrere fra land der tuberkulose er vanlig. De fleste er voksne i alderen 20-40 år og de blir ofte smittet før de kommer til Norge. Ca 10 % av tuberkulose tilfellene ble påvist hos eldre etniske nordmenn. De ble smittet som barn eller ungdommer da tuberkulose fortsatt var vanlig i Norge. Blant innvandrerguppen har man oppdaget noen tilfeller av resistent tuberkulose, mens det er sjeldent hos personer født i Norge. I tillegg har man sett noen få tilfeller av tuberkulose hos yngre personer født i Norge med innvandrerforeldre og hos personer som har tilbrakt lang tid i land med høy forekomst (7, 17).

Tabell 1: Tuberkulose tilfeller i Norge 2005-2010 (17)

Fødested	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Norge – norsk herkomst	56	52	53	45	31	43
Norge – norskfødte med innvandrerforeldre	8	3	7	7	5	6
Europa utenfor Norge	23	24	19	27	21	25
Asia	78	82	92	108	117	134
Afrika	117	128	126	123	184	130
Amerika	1	2	2	3	1	1
Annen/ukjent	-	-	2	-	1	-
Totalt	283	291	302	313	360	339

I 2010 var det totalt 339 tilfeller av tuberkulose i Norge. Av disse var 274 nye tilfeller og resten residiv av tidligere tuberkulose (behandlet/ikke behandlet) eller uklassifiserte tilfeller. 42 % av de nye tilfellene utgjordes av ekstrapulmonal sykdom. 10 stykkene av de med påvist tuberkulose var barn under 15 år (17, 18). Det er flest tilfeller i fylkene Oslo og Akershus (7).

3.1.2 Multiresistent tuberkulose i Norge

Forekomsten av multiresistent tuberkulose i Norge er lav, men Folkehelseinstituttet har observert en økende tendens. MDR-TB ble diagnostisert for første gang i 1978. Mellom 1978-2008 påviste man 60 tilfeller (7). Det ble diagnostisert 8 tilfeller av MDR-TB både i 2009 og 2010. Av pasientene i 2010 hadde 6 stykkene førstegangssmitte mens 2 var tidligere behandlet for tuberkulose. Behandling mot MDR-TB ble startet i samtlige tilfeller (18, 22). Norge er blant de land som har hatt i det minste ett tilfelle av XDR-TB (52).

3.1.3 Global forekomst av tuberkulose

Hvert år presenterer WHO en global rapport om tuberkulose. Tallene i rapporten bygger på undersøkelser, analyser og beregninger som fører fram til estimat på forekomsten av tuberkulose i verden. Estimaten som presenteres tilsvarer intervallet mellom 2,5 og 97,5 percentilen. I 2010 ble den globale insidensen for tuberkulose estimert til mellom 8,5-9,2 millioner (Fig. 6). Prevalensen ble beregnet til mellom 11,0-14,0 millioner tilfeller. Sykdommen førte til 1,2-1,5 millioner dødsfall inkludert de med ko-infeksjon med HIV. Tuberkulose er den infeksjonssykdom som globalt sett fører til nest flest dødsfall (etter HIV) (21). Totalt beregner WHO at en tredjedel av verdens befolkning har latent tuberkulose (19).

Det er forskjell mellom WHO:s estimerte insidens og antall diagnostiserte tilfeller. 6,2 millioner mennesker ble diagnostisert med tuberkulose i 2010. 5,4 millioner av disse hadde sykdommen for første gang. Resten var residiv eller tilfeller der man måtte skifte

behandling. WHO bruker "case detection rate" (CDR) som et mål på hvor mange som blir diagnostisert. CDR beregnes ved å dividere antall diagnostiserte tilfeller med den estimerte insidensen. Mellom årene 1995 til 2010 steg global CDR fra 40-45 % til 63-68 % (21).

WHO er delt inn i seks regioner: Afrika, Amerika, Europa, Sørøstasia, Vestre Stillehavet og Østre Middelhavet. I 2010 stod Asia, dvs. WHO regionene Sørøstasia og Vestre Stillehavet, for 59 % av tuberkulosestilfellene. Andelen tuberkulosestilfeller for de andre regionene var: Afrika 26 %, Østre Middelhavet 7 %, Europa 5 % og Amerika 3 %. Det land med flest tilfeller av tuberkulose i hele verden nå er India. I 2010 var antallet mellom 2,0-2,5 millioner. Deretter fulgte Kina med 0,9-1,2 millioner, Sør-Afrika 0,4-0,59 millioner, Indonesia 0,34-0,57 millioner og Pakistan med 0,33-0,48 millioner tilfeller. 80 % av verdens tuberkulosestilfeller finnes i 22 land med ekstra høy forekomst (21).

Den globale insidensen av tuberkulose har forandret seg siden tidlig 90-tall da WHO erklærte tuberkulose som "a global emergency". Mellom 1990-1997 gikk insidensen noe ned. Deretter økte den frem til 2001. Siden 2002 har insidensen falt med ca 1,3 % per år. Det absolutte antallet tuberkulosestilfeller i verden har sakte sunket siden 2006. Da begynte nemlig nedgangen i insidens å overstige befolkningsøkningen i verden. Dødeligheten av tuberkulose (unntatt dødsfall blant HIV positive tuberkulosepasienter) har falt med over en tredjedel siden 1990. Ifølge WHO's prognose for 2015 vil dødeligheten i alle regioner unntatt Afrika ha sunket med 50 % sammenlignet med tallene fra 1990 (21).

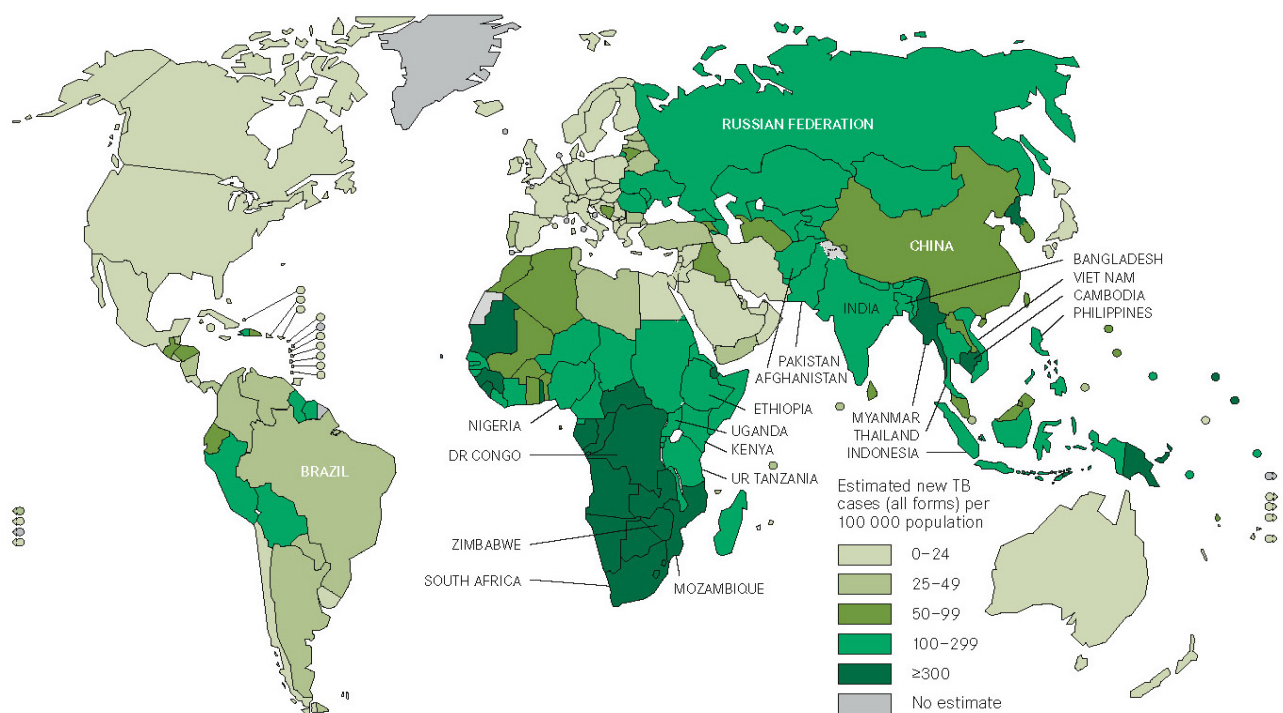


Fig. 6: Estimert insidens av tuberkulose for 2010 (21)

3.1.4 Multiresistent tuberkulose i verden

Prevalensen av MDR-TB i verden ble beregnet til 650 000 tilfeller i 2010. Tidligere beregninger estimerte insidensen til 440 000 tilfeller i 2008 og ca 510 000 i 2007 (21, 23, 47).

MDR-TB er vanligere blant personer med residiverende tuberkulose enn hos de med nysmitte. Det beregnes at ca 85 % av verdens tilfeller med MDR-TB finnes i 27 ekstra belastede land (21). Kina og India har det største antallet tilfeller (23). Ved en sammenligning mellom de seks WHO regionene for 2010 har Europa den høyeste prosentuelle andelen multiresistens (Tabell 2). Noen land som stikker ut med ekstra høy andel MDR-TB ved undersøkelser foretatt de siste 10 årene er Moldavia (19 % av nye og 65 % av residiverende

tilfeller), Tajikistan (17 % av nye og 62 % av residiverende tilfeller), Hviterussland (26 % av nye og 60 % av residiverende tilfeller), Azerbaijan (22 % av nye og 56 % av residiverende tilfeller) og Litauen (11 % av nye og 52 % av residiverende tilfeller) (21).

Tabell 2: Estimert andel MDR-TB i 2010 (21)

WHO region	Estimert andel (%) MDR-TB blant nye tuberkulose tilfeller (Konfidensintervall)	Estimert andel (%) MDR-TB blant residiverende tuberkulose tilfeller (Konfidensintervall)
Afrika	1,9 (0,6-3,3)	9,4 (3,0-16)
Amerika	2,1 (0,7-3,4)	12 (3,8-19)
Europa	12 (8,6-16)	37 (33-41)
Sørøstasia	2,1 (1,7-2,5)	17 (17-18)
Vestre Stillehavet	4,9 (3,6-6,1)	23 (20-27)
Østre Middelhavet	3,4 (0,9-5,9)	21 (7,5-34)
Globalt	3,4 (1,9-5,0)	20 (14-25)

Resistensbestemmelse ble utført i kun 2 % av nye tilfeller og 6 % av residiverende tilfeller i verden i løpet av 2010. For WHO Europa var tallene 30 % for nye tilfeller og 51 % for residiv. I region Amerika ble 5 % av nye tilfeller og 19 % av residiv resistenstestet. For de andre regionene var andelen veldig lav. WHO fikk melding om ca 50 000 tilfeller av MDR-TB i hele verden i 2010. Dette er altså 600 000 tilfeller lavere enn det estimerte antallet tilfeller (21). I 2009 var antallet meldte tilfeller av MDR-TB globalt ca 30 000 (48).

I mars 2010 presenterte WHO en rapport om multiresistent tuberkulose. Dataene om XDR-TB var basert på informasjon fra 46 land med eksisterende systemer for resistensbestemmelse. Den gjennomsnittlige andelen XDR-TB av MDR-TB tilfellene viste seg å være litt over 5 %. I 2007 fikk WHO melding om 772 tilfeller av XDR-TB. Ett år senere hadde antallet økt til 963 tilfeller. Det savnes data om forekomsten av multiresistent tuberkulose i 41 % av verdens land (23).

Det ble registrert 344 tilfeller av XDR-TB i 15 land i WHO Europa i 2009. Sammenlignet med tall fra 2008 hadde antallet økt med 212 (22).

3.1.5 Ko-infeksjon med HIV

HIV-infekterte som blir smittet med Mtb har høyere risiko for å utvikle tuberkulose. Den økte forekomsten av HIV fra 1980-tallet av førte til en økning av antallet tuberkulose tilfeller. I 2010 var 12-14 % av tuberkulosepasientene i verden, dvs. 1,0-1,2 millioner mennesker, ko-infektert med HIV. 82 % av disse kom fra land i WHO Afrika regionen (21). I region Europa var andelen tuberkulosepasienter som var ko-infektert med HIV nesten 4 % i 2009 (22). Det er vanskeligere å diagnostisere tuberkulose hos pasienter med HIV. Røntgen kan vise atypiske funn og sensitiviteten ved direkte mikroskopi er betydelig lavere (50).

3.2 Mekanismer for resistensutvikling hos *M. tuberculosis*

3.2.1 Resistensutvikling

Spontanmutasjoner som kan føre til resistens skjer naturlig i *Mtbs* genom. Hastigheten varierer mellom 10^{-7} - 10^{-10} per celledeling avhengig av medikamentet (26). Hvis det er tilstrekkelig mange tuberkelbasiller i et infeksjonssted vil resistens altså kunne oppstå naturlig i en eller flere av bakteriene. Ved monoterapi vil bakterier med resistens mot det aktuelle medikamentet selekteres og kunne formere seg videre (25). Man har ikke identifisert en spesifikk mutasjon som fører til multiresistens (31). Isteden tenker man seg at bakteriestammer kan utvikle resistens mot flere medikamenter i en trinnvis prosess. Hvis en stamme som fra før av er resistent mot et medikament utsettes for ytterligere et medikament kan denne stammen utvikle videre resistens mot det nye medikamentet gjennom spontanmutasjoner og seleksjon. På så vis kan multiresistente stammer av *Mtb* oppstå. Når spontanmutasjoner fører til resistens mot tuberkulosemedikamenter sier man at resistensen er ervervet. Ved spredning av resistente stammer fra verten til andre individer kaller man det primær resistens. Noen faktorer som bidrar til resistensutvikling er feil behandling, dårlig medikamentkvalitet, dårlig compliance og malabsorpsjon (25).

3.2.2 Rifampicinresistens

Virkningsmekanismen til rifampicin er inhibering av bakteriell RNA polymerase. Rifampicinet binder seg til spesifikke aminosyrer ved det aktive stedet på RNA polymerases β -subenhet. Derved hemmes transkripsjonen (27). β -subenheten kodes av genet *rpoB*. Den vanligste årsaken til rifampicinresistens hos *Mtb* er mutasjoner i en spesifikk region med 81 basepar i *rpoB*. Det påvises i 97 % av tilfellene med rifampicin-resistens (28). Mutasjonene fører til forandret struktur på bindingsstedet og nedsatt affinitet av rifampicin (31). Graden av resistens varierer avhengig av mutasjonenes lokalisasjon i den 81 basepar lange regionen (28). Bakterier som er resistente mot rifampicin er i tillegg nesten alltid resistente mot andre medikamenter (31). Derfor er rifampicinresistens også en indikator/ surrogatmarkør for MDR-*Mtb* og multiresistens.

3.2.3 Isoniazidresistens

Isoniazid er en prodrug som må omdannes til aktiv substans for å virke. Enzymet som aktiverer isoniazid heter katalase-peroksidase, som kodes for av genet *katG*. Gjennom aktiveringen dannes aktive substanser som angriper *Mtb* (29). Blant annet angripes syntesen av mykol-syre som er en viktig bestanddel i *Mtbs* cellevegg. Denne syntesen katalyseres av enzymet enoyl-ACP reduktase som kodes av *inhA* (31). Isoniazidresistens oppkommer oftest ved mutasjoner i genene *katG* eller *inhA*. Den vanligste mutasjonen i *katG*, Ser315Thr, fører til delvis eller fullstendig nedsatt funksjon av katalas peroksidase. Mutasjoner i *inhA* genet fører til resistens mot både isoniazid og andrelinjemedikamentet ethionamid (30). Resistens mot isoniazid er den vanligste typen av resistens hos *Mtb* (29).

3.2.4 Pyrazinamidresistens

Bruk av pyrazinamid har medført forkortet behandlingstid for tuberkulose fra 9-12 til nåværende 6 måneder. Pyrazinamid er en prodrug som omgjøres til den aktive substansen pyrazinsyre i cellene. Reaksjonen katalyseres av det bakterielle enzymet pyrazinamidase som kodes av *pncA* genet (28). Pyrazinsyre virker ved lav pH gjennom å påvirke membranpotentialet og membrantransporten hos *Mtb* (32). Resistens mot pyrazinamid skjer fremst via mutasjoner i *pncA* genet. Dette forhindrer omvandlingen av pyrazinamid til aktiv pyrazinsyre. Man har funnet mange ulike mutasjoner med varierende lokalisasjon på *pncA* (29). Nylig ble mutasjoner i genet *RpsA* identifisert som en annen årsak til pyrazinamidresistens (33).

3.2.5 Etambutolresistens

Etambutol er et bakteriostatisk antibiotikum som hemmer bakterienes formering (29). Det virker ved å hemme enzymet arabinosyl transferase i arabinogalaktan syntesen. Arabinogalaktan er en bestanddel i Mtb's cellevegg som danner kompleks med bl.a. mykolsyre. Arabinosyl transferase kodes av genet *embB* (28). Alle mekanismer bak etambutolresistens er ikke kjent. Studier har funnet at mange, men ikke alle resistente stammer har mutasjoner i *embB* (28, 29).

3.2.6 Streptomycinresistens

Streptomycin var det første antibiotikum som ble tatt i bruk mot tuberkulose. Det brukes nå som andrelinjemedikament. Det er et bakteriostatisk aminoglykosid som hemmer Mtb's proteinsyntese. Det binder til den ribosomale subenheten 16S og årsaker feil i mRNA avlesningen under translasjonen (28). De vanligste årsakene til streptomycinresistens er mutasjoner i genene *rpsL* og *rrs* (31). Mutasjoner i *rpsL* og *rrs* finnes i ca 50 % respektive 20 % av de resistente bakteriestammene. *RpsL* og *rrs* koder for henholdsvis 12S protein og 16S rRNA. En annen mutasjon som kan føre til streptomycinresistens er lokalisert til genet *gidB* (29).

3.2.7 Ulike genotyper av *M. tuberculosis*

Det finnes flere ulike genotyper av Mtb. Den kanskje mest kjente kalles Beijing stammen siden man tror at den har sitt opphav i Kina. Eksempel på andre stammer er Haarlem, East African og RDRio (34, 35). Beijing stammen er i dag vanlig i store deler av Asia og tidligere Sovjetunionen. Migrasjon og senere aktivisering av latent tuberkulose har medført spredning over hele verden (34, 36). Stammen er forbundet med høy virulens, stor spredningsevne og multiresistens (34, 35).

3.3 Diagnostikk av resistens

De siste årene har det skjedd mye i utviklingen av nye metoder for tuberkulosedagnostikk og resistensbestemmelse. Det finnes to hovedgrupper av resistensbestemmelse: fenotype- og genotypemetoder. De baseres på henholdsvis dyrkning og nukleinsyrepåvisning. Testene er mere nøyaktige for resistens mot rifampicin og isoniazid enn for resistens mot etambutol og pyrazinamid (37). WHO anbefaler automatisert dyrkning i flytende medium og molekylær line probe assay som gullstandard for resistensbestemmelse mot førstelinjemedikamenter (38).

3.3.1 Fenotypebaserte metoder

Resistensbestemmelse etter fenotype gjøres via dyrkning i faste eller flytende medier. Metoden er billig og resultatet er nøyaktig. Ulempen er at det tar noen uker før resultatet foreligger. Dyrkning i flytende medium går raskere enn i faste medium. Det har blitt utviklet apparater, f.eks. BACTEC og MGIT, der dyrkning i flytende medium utføres automatisk. Svaret er nøyaktig og foreligger etter ca 10-20 dager, men apparatene er dyre (37, 39). Mikroskopi-bedømt resistensbestemmelse, nitratreduktase-testing og kolorimetrisk redoks-indikator er nye fenotypebaserte metoder.

3.3.1.1 Mikroskopi-bedømt resistensbestemmelse (MODS)

Ved MODS test får Mtb-bakterier vokse i brønner med flytende medium. Noen brønner inneholder i tillegg tuberkulosemedikamenter. Forskjellige medikamenter kan testes i ulike brønner. Etter ca 7 dager kan materiale fra brønnene undersøkes i invertert mikroskop (37). Man ser etter spesifikk kord-faktor. Hvis tuberkelbaciller vokser i en brønn med medikament så er de resistente. MODS er billig, enkel å utføre samt raskere enn dyrkning (9). En studie fra

2006 viste at sensitiviteten og spesifisiteten for tuberkuloseoppgdagelse var 97,8 % respektive 99,6 %. For diagnostikk av MDR-TB var sensitiviteten 88,6 % og spesifisiteten 100 % ved MODS (24). I 2009 anbefalte WHO at MODS kan brukes i referanselaboratorier (38).

3.3.1.2 Nitratreduktase-testing (NRA)

Ved NRA utnytter man at tuberkelbasiller kan omvandle nitrat til nitrit med etterfølgende rosa fargeutvikling (37). Testen kan utføres direkte eller indirekte på en sputumprøve respektive dyrkningsmateriale (38). Man tilsetter kaliumnitrat til sputumprøven/dyrkningsmaterialet og ser etter fargeforandring. Hvis det skjer en fargeforandring til tross for at et antibiotikum er tilstede i prøven/dyrkningsmaterialet så er bakteriene resistente (37). WHO anbefaler metoden for bruk i referanselaboratorier. Hvis man gjør både direkte og indirekte testing er sensitiviteten og spesifisiteten for rifampicin- og isoniazidresistens nær 100 %. Ved kun direkte testing varierte sensitiviteten mellom 85-100 % (38). Direkte NRA tar 6-9 dager og indirekte 7-21 dager (55).

3.3.1.3 Kolorimetrisk redoks-indikator (CRI)

Ved CRI utføres først dyrkning av Mtb i nærvær av det antibiotikum man ønsker å teste for (38). Deretter tilsettes en fargeindikator. Resistens viser seg som fargeforandring av indikatoren (37). En metaanalyse fra 2007 beregnet sensitiviteten og spesifisiteten for rifampicinresistens til 98 % respektive 99 %. For isoniazid var sensitiviteten og spesifisiteten 98 % (41). WHO anbefaler CRI for bruk i referanselaboratorier (38). Ved dyrkning på flytende medium tar CRI 3-5 uker (55).

3.3.2 Genotypiske metoder

Genotypisk resistensdiagnostikk bygger på nukleinsyreamplifisering, elektroforese, sekvensering og/eller hybridisering (42). En stor fordel med metodene er at man får svar allerede etter noen timer eller få dager. Maskinene som brukes inneholder reagensrør der man har tilsatt DNA-prober/primere som automatisk søker etter tuberkulose-DNA og mutasjoner som fører til resistens mot tuberkulosemedikamenter. Blant mange ulike amplifiseringsteknikker er polymerase chain reaction (PCR) den mest kjente. Den kan brukes til diagnostikk av tuberkulose og resistensbestemmelse for første- og andrelinjemedikamenter. Ved PCR brukes oftest 16S rRNA genet som nukleinsyre target (39). Multiplex allele specific PCR (MAS-PCR) kan brukes til å teste for XDR-TB. En studie fra 2011 sammenlignet MAS-PCR med resistensbestemmelse ved dyrkning. For førstelinjemedikamenter klarte MAS-PCR å korrekt påvise 89,2 % og 94,9 % av tilfellene med isoniazid- respektive rifampicinresistens. Testresultatene for andrelinjemedikamentene fluorokvinolon og aminoglykosid var 72,5 % respektive 92,3 % andel korrekt påviste tilfeller av resistens (40).

3.3.2.1 Oligohybridisering

Oligohybridisering består av to trinn. Først amplifiseres spesifikke områdene i Mtb's genmateriale med PCR. Deretter merkes dette materialet og hybridiseres med multiple oligonukleotidprober. Genregioner med mutasjoner vil ikke binde til noen probe. Resultatet kan leses av på en utskrift med fargebånd der hvert bånd representerer en bundet probe (44). INNO-LiPA Rif. TB kit (Innogenetics, Belgium) og GenoType MTBDR assay (Hain Lifescience, Germany) er to kommersielle oligohybridiseringsmetoder. Begge har høy sensitivitet og spesifisitet for rifampicin- og isoniazidresistens, d.v.s. MDR-TB (44). En metaanalyse fra 2005 så på LiPA-metoden ved diagnostikk av rifampicinresistens. Analysen viste at sensitiviteten var over 95 % og spesifisiteten nesten 100 % for majoriteten av studiene ved testing av Mtb fra dyrkede kulturer. For LiPA utført direkte på klinisk prøvemateriale var sensitiviteten 80-100 % og spesifisiteten 100 % (43). Ved GenoType MTBDR assay søker

apparatet etter mutasjoner i *rpoB* og *katG* (42). Oligohybridisering er en rask og nøyaktig metode. Ulempene er den dyre prisen og det avanserte utstyret som krever spesialkompetanse (37).

3.3.2.2 Kommersielle nukleinsyreamplifiseringstester (NAATs)

Det finnes flere ulike kommersielle nukleinsyreamplifiseringsmetoder for diagnostikk av tuberkulose: COBAS TaqMan[®] MTB (Roche Molecular Systems, CA, USA), AMPLIFIED[™] *M. Tuberculosis* Direct Test, Roche LightCycler[®] Mycobacterium detection kit (Roche Applied Science, IN, USA), ProbeTec Direct og semi-automated ProbeTec ET system (Becton Dickinson, NJ, USA) samt Seeplex[™] TB detection kit (Seegene, Seoul, Korea). Metodene kan brukes til direkte undersøkelse av sputumprøver fra pasienter. Grensen for positivt prøvesvar går ved 10 mykobakterier (46). Kommersielle NAATs krever kvalifisert personell som kan utføre analysene. Dessuten er apparatene dyre. I en metaanalyse fra 2008 varierte sensitiviteten fra 36-100 % (gjennomsnitt 85 %) og spesifisiteten fra 54-100 % (gjennomsnitt 97 %) ved diagnostikk av lungetuberkulose (51).

3.3.2.3 Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF er en ny metode for automatisert og rask diagnostikk samt rifampicin-resistensbestemmelse av tuberkulose. Prøvesvar foreligger etter mindre enn 2 timer. Metoden bygger på nukleinsyreamplifisering og merking av *Mtb*-genet med spesifikke prober. Apparatet undersøker for rifampicins resistens ved å søke etter mutasjoner i *rpoB*. Fordelene med Xpert er at metoden er enkel og sikker å utføre (46). WHO anbefaler Xpert som initial diagnostisk metode ved mistenkt multiresistent tuberkulose eller som etterfølgende test til direktemikroskopi (45). En stor studie fra 2010 med pasienter fra fire land sammenlignet Xpert MTB/RIF med direkte mikroskopi og dyrkning. Av de dyrkningspositive tilfellene påviste Xpert MTB/RIF 98,2 % av tilfellene med positiv mikroskopi respektive 72,5 % av de med negativ mikroskopi. Spesifisiteten var 99,2 %. Når det gjaldt rifampicinresistens identifiserte Xpert 97,6 % av tilfellene med rifampicinresistens og 98,1 % av de rifampicinfølsomme tilfellene (49).

3.3.3 Point-of-care (POC) tester

Point-of-care tester er diagnostikk som utføres hos eller i nærheten av pasienten. Derved kan de som søker helsehjelp diagnostiseres med en gang og få behandling. For tuberkulose trengs en test som både kan diagnostisere og resistensbestemme sånn at pasienten kan få de riktige medikamentene. Hvis behandling settes inn raskt minimeres antallet andre personer som kan bli smittede av den syke. I dag finnes ingen metode for POC diagnostikk av tuberkulose som fungerer overalt i verden. Det har skjedd mye i utviklingen av nye metoder for diagnostikk og resistensbestemmelse, men apparatene er avanserte, dyre samt krever tilgang til elektrisitet. Noen av metodene er dessuten krevende og må utføres av spesialutdannet helsepersonell.

3.4 Forebyggelse

3.4.1 Handlingsplaner

WHO arbeider etter "The Stop TB Strategy" med målet å halvere prevalensen og dødeligheten for tuberkulose til 2015 sammenlignet med 1990. Det langsiktige målet er å eliminere tuberkulose som globalt folkehelseproblem til år 2050. For å oppnå dette arbeider man bl.a. med å utvikle DOTS, sette fokus på problemet med MDR-TB og HIV ko-infeksjon, forbedre og utvikle helsevesenet i mange land samt forbedre laboratorier for tuberkulosedagnostikk. Man støtter også forskning om nye medisiner, vaksiner og diagnostiske metoder (57). De ulike WHO regionene har dessuten egne aksjonsplaner for å stoppe tuberkulose, deriblant WHO Europas aksjonsplan mot multiresistent tuberkulose.

3.4.2 Forebyggelse av smittespredning

For å forebygge videre utvikling av tuberkuloseepidemien må man hemme smittespredningen. Dette gjøres enklest gjennom tidlig diagnostikk og oppstart av behandling. I rapporten "WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households" finnes informasjon om smittevern. Personer med smittsom tuberkulose skal isoleres og behandles, men innleggelse skal unngås hvis mulig. Istedet satser man på behandling på ulike klinikker i samfunnet nær pasienten. Pasienter med MDR-/XDR-TB skal adskilles fra andre pasienter. På sykehus eller i bygninger der behandling foregår skal man påse at det er god ventilasjon for å minimere antallet tuberkulosepartikler i luften. Personlig håndhygiene og smittevernutstyr, særlig spesielle munnbind med filter, er viktig for å forhindre smittespredning og beskytte helsepersonell. Det er også viktig at helsepersonell undersøkes for tuberkulose. I fengsler, i mange land, bør trangboddheten blant fangene reduseres. Pasienter med tuberkulose skal informeres om å dekke munn og nese ved hoste/nysing. Det anbefales at tuberkulose-syke sover på eget rom i hjemmet, er mest mulig utendørs samt unngår trange rom, f.eks. kollektiv trafikk. Pasienter med MDR-/XDR-TB skal ikke ha kontakt med barn under 5 år eller HIV-smittede (53).

3.4.3 Nye medikamenter

Tuberkulosemedikamentene som brukes i dag ble utviklet for mange år siden. Standardbehandlingen av følsom tuberkulose er seks måneder lang og kan medføre bivirkninger. Behandling av MDR-TB krever mange medikamenter, tar lengre tid og kan medføre flere bivirkninger. Derfor er det behov for nye medikamenter som kan forbedre mulighetene til behandling av MDR- og XDR-TB samt evt. forkorte lengden. De siste årene har forskning ført fram til flere nye medikamenter som er under utprøving på mennesker. Noen av medikamentene er videreutvikling av gamle tuberkulosemedikamenter og noen er helt nye preparater (56).

3.4.4 Vaksineutvikling

Flere nye vaksiner mot tuberkulose er i ferd med å utvikles. Fase I og II studier er i gang for flere av vaksinene der de utprøves på mennesker. De ulike vaksinene er av typene: subenhet, DNA, rekombinant BCG, svekket Mtb og fusjonsprotein-baserte vaksiner. Alle disse stimulerer pasientens immunforsvar slik at det er forberedt til å motstå infeksjon ved en evt. framtidig tuberkulosesmitte (54). Før nye vaksiner kan tas i bruk kreves store fase III-studier på mennesker. Hvis disse er vellykkede kan godkjente nye vaksiner kanskje tas i bruk om noen år.

4. Diskusjon og konklusjon

En tredjedel av verdens befolkning er smittet av tuberkulose. Hvert år blir ca 9 millioner mennesker syke i tuberkulose og over 1 million dødsfall skyldes sykdommen. Den globale insidensen og dødeligheten har falt de siste årene. Ifølge beregninger vil dødeligheten i alle WHO regioner ha falt med 50 % i 2015 sammenlignet med 1990 untatt i Afrika. Dette har sammenheng med at region Afrika har den høyeste forekomsten av ko-infeksjon med HIV.

I 2010 beregnet WHO den globale prevalensen av MDR-TB til 650 000, men kun 50 000 tilfeller ble meldt. Antallet meldte tilfeller hadde økt med 20 000 siden 2009. MDR-TB er vanligere ved residiverende tuberkulose enn ved førstegangstilfeller. Europa er den regionen som har den høyeste andelen MDR-TB i verden, og problemet er aller størst i land i tidligere Sovjetunionen. Antallet registrerte tilfeller av XDR-TB har økt noe de siste årene. Mange land mangler dessverre data for forekomsten av multiresistens. Da WHO presenterte 2010 års rapport om MDR- og XDR-TB hadde man ingen tall fra ca 40 % av verdens land. Derfor finnes det ingen sikre data på om forekomsten av MDR-TB er stigende, fallende eller stabil. Bakgrunnen til at det savnes statistikk fra mange land, er at disse landene også savner laboratorier som kan diagnostisere og resistensbestemme tuberkulose. For å kunne bekjempe tuberkuloseepidemien kreves laboratorier med riktig utstyr, teknikk og logistikk samt system for registrering og rapportering. Det har skjedd forbedringer når det gjelder andelen diagnostiserte tuberkulosestilfeller de siste 15 årene. Case detection rate har steget og var i 2010 ca 65 %. Dette betyr allikevel at 35 % av de tuberkulosesyke fortsatt ikke ble diagnostisert og derved kunne fortsette å spre smitten videre. Målet bør være at 100 % av alle med tuberkulose skal diagnostiseres og få riktig behandling. I 2010 ble kun 2 % av nye og 6 % av residiverende tuberkulosestilfeller resistenstestet. Dette er altfor lavt! For å begrense MDR- og XDR-TB må flere tuberkulosestilfeller resistensbestemmes. Teknikk for resistensbestemmelse må spres til laboratorier rundt om i verden og særlig til de 27 landene med ekstra høy MDR-TB forekomst.

De vanligste metodene for tuberkulosediagnostikk er direkte mikroskopi og dyrkning. Sensitiviteten for direkte mikroskopi avhenger av den som utfører analysen. Ko-infeksjon med HIV medfører betydelig lavere sensitivitet. Ved dyrkning tar det flere uker før man får resultatet. De siste årene har det skjedd en god del i utviklingen av nye og raskere diagnostiske metoder. En av de kanskje mest lovende metodene er Xpert MTB/RIF som kan diagnostisere og resistensbestemme tuberkulose på under to timer. Problemet med mange av de nye metodene er at apparatene er dyre og trenger elektrisitet, noe som ikke er en selvfølge mange steder i verden der tuberkulose er høyaktuelt. Til tross for utviklingen i nyere tid finnes det fortsatt ingen metode for point-of-care diagnostikk av tuberkulose. Det er et stort behov av point-of-care sånn at flest mulig mistenkte tuberkulosestilfeller kan diagnostiseres, stammen isoleres og resistensbestemmes, og pasienten behandles med riktige medikamenter fortest mulig.

Resistens mot tuberkulosemedikamenter oppstår gjennom spontanmutasjoner i Mtb-genomet og seleksjon av resistente stammer. Multiresistens oppstår ikke ved mutasjon i ett enkelt gen, men i en trinnvis prosess ved at flere konsekutive mutasjoner oppstår i flere resistensgener. Det totale genomet til Mtb er DNA-sekvensert (59) og forskjellige mutasjoner som fører til resistens er blitt kartlagt. Mutasjoner i genene *rpoB* og *katG/inhA* fører til resistens mot henholdsvis rifampicin og isoniazid. Pyrazinamidresistens skyldes hovedsaklig mutasjoner i *pncA*. For etambutolresistens har man enda ikke kartlagt alle mekanismene, men noen resistente stammer har mutasjoner i *embB*-genet.

Forekomsten av tuberkulose og MDR-TB er fortsatt lav i Norge. De fleste tuberkulosepasientene er innvandrere fra land med høy prevalens som blir smittet før de kommer til Norge. Antallet tilfeller av tuberkulose har variert mellom 250-400 de siste årene. I 2009 og 2010 var det 8 tilfeller av MDR-TB hvert år. Man har sett en økende tendens av MDR-TB i Norge siden det første tilfellet i 1978.

Medikamentene som brukes mot tuberkulose i dag ble utviklet for mange år siden. Behandlingen tar lang tid og kan medføre bivirkninger. Dette kan årsake dårlig compliance som sammen med feilbruk av medikamentene og dårlig medikamentkvalitet har bidratt til resistensutviklingen. Problemet med MDR- og XDR-TB har skapt et stort behov for nye medikamenter. Det pågår flere studier der nye medikamenter testes på mennesker. For å forebygge spredning av tuberkulose er det behov for nye vaksiner som gir bedre beskyttelse enn BCG. Også nye vaksinekandidater blir nå testet i studier på mennesker. Det gjenstår imidlertid å se om noen av medikamentene og vaksinene som er under utprøving blir godkjente og forhåpentligvis kan tas i bruk om noen år. Utvikling av nye medikamenter og vaksiner mot Mtb er en svært krevende oppgave.

WHO arbeider med globale og regionale prosjekter for å stanse tuberkuloseepidemien og for å forebygge spredning av MDR- og XDR-TB. Man ser noen lyspunkter i og med at den globale insidensen og dødeligheten av tuberkulose har gått noe ned de siste årene, men mye arbeid gjenstår.

5. Referanser

1. Aftenposten [Internett].
<http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article4226472.ece> (14.09.2011)
2. The consolidated action plan to prevent and combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in the WHO European region, 2011-2015 [Internett].
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/147832/wd15E_TB_ActionPlan_111388.pdf (30.01.2012)
3. Pratt RJ, Grange JM og Williams VG. Tuberculosis: A foundation for nursing and healthcare practice. London: Hodder Arnold; 2005.
4. Dutt AK. Epidemiology and host factors. I: Schlossberg D, editor. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5. utgave. New York: McGraw-Hill; 2006. Side 1-17.
5. Bore RR et. al. På liv og død – Helsestatistikk i 150 år. Oslo-Kongsvinger: Statistisk sentralbyrå; 2007.
6. Schaaf HS, Zumla AI, editors. Tuberculosis: A comprehensive clinical reference. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
7. Folkehelseinstituttet: Tuberkuloseveilederen [Internett]
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=6034:0:15,5092:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:85191::1:6043:5::0:0 (29.01.2012)
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN et al. Robbins Basic Pathology. 8. utgave. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
9. Raviglione MC, editor. Tuberculosis: The essentials. 4. utgave. New York: Informa Healthcare; 2010.
10. Folkehelseinstituttet: Vaksinasjonsboka [Internett]
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4488:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:68710::1:6043:1::0:0 (26.01.2012)
11. Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. J Am Med Assoc. 1994; 272: 535-9.
12. Bhatti N, Law MR, Morris JK, Halliday R, Moore-Gillon J. Increasing incidence of tuberculosis in England and Wales: a study of the likely causes. BMJ. 1995; 310: 967-9.
13. Wikipedia: Tuberculosis [Internett]
<http://en.wikipedia.org/wiki/Tuberculosis> (07.02.2012)
14. Wikipedia: Granuloma [Internett]
<http://en.wikipedia.org/wiki/Granuloma> (07.02.2012)
15. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet. 2006; 367:1173-80.
16. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. JAMA. 2004; 291: 2086-91.
17. Folkehelseinstituttet: Smittevern boka for Tuberkulose [Internett]
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:82882::1:6043:119::0:0 (10.02.2012)
18. WHO: Tuberculosis country profiles Norway [Internett]
<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html> (10.02.2012)
19. WHO: Tuberculosis fact sheet [Internett]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> (10.02.2012)
20. Wikipedia: TB culture [Internett]
http://en.wikipedia.org/wiki/File:TB_Culture.jpg (13.02.2012)
21. WHO: Global tuberculosis control 2011 [Internett]
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf (13.02.2012)

22. European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis surveillance in Europe 2009. [Internet]
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_TB_SUR_2009.pdf (15.02.2012)
23. WHO: Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. [Internet]
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf (15.02.2012)
24. Moore DAJ, Evans CAW, Gilman RH, Caviedez L, Coronel J, Vivar A et. al. Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1539-50.
25. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D et. al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*. 2010; 375: 1830-43.
26. Drobniewski F, Rüsche-Gerdes S, Hoffner S. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* (EUCAST document E.DEF 8.1): Report of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). *Clin Microbial Infect*. 2007; 13: 1144-56.
27. Tupin A, Gualtieri M, Roquet-Banères F, Morichaud Z, Brodolin K, Leonetti JP. Resistance to rifampicin: at the crossroads between ecological, genomic and medical concerns. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35: 519-23.
28. Laurenzo D, Mousa SA. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing. *Acta Trop*. 2011; 119: 5-10.
29. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13: 1320-30.
30. Guo H, Seet Q, Denkin S, Parsons L, Zhang Y. Molecular characterization of isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from the USA. *J Med Microbiol*. 2006; 55: 1527-31.
31. Almeida Da Silva PE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1417-30.
32. Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, Zhang H, Sun Z. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52: 790-95.
33. Shi W, Zhang X, Jiang X, Yuan H, Lee JS, Barry CE 3rd et. al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2011; 333: 1630-32.
34. Hanekom M, van Pittius NCG, McEvoy C, Victor TC, van Helden PD, Warren RM. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: A template for success. *Tuberculosis*. 2011; 91: 510-23.
35. Abebe F, Bjune G. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccines: is there a link? *Clin Exp Immunol*. 2006; 145: 389-397.
36. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol*. 2002; 10: 45-52.
37. O'Grady J, Maeurer M, Mwaba P, Kapata N, Bates M, Hoelscher M et. al. New and Improved Diagnostics for Detection of Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 134-41.
38. WHO: Non-commercial cultura and drug-susceptibility testing methods for screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis. [Internet]

http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_noncommercialculture_and_dstmethods_july10_revnov10.pdf (22.02.2012)

39. Balasingham SV, Davidsen T, Szpinda I, Frye SA, Tønjum T. Molecular diagnostics in tuberculosis: Basis and implications for therapy. *Mol Diagn Ther.* 2009; 13: 137-51.
40. Vadwai V, Shetty A, Rodrigues C. Multiplex allele specific PCR for rapid detection of extensively drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis.* Available online 18 February 2012.
41. Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 175-83.
42. Migliori GB, Matteelli A, Cirillo D, Pai M. Diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Current standards and challenges. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19: 169–72.
43. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2005; 5: 62.
44. WHO: Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [Internet]
http://www.who.int/tb/laboratory/lpa_policy.pdf (23.02.2012)
45. WHO: Automated real time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system [Internet]
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf (23.03.2012)
46. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert[®] MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10: 937-46.
47. WHO: Global tuberculosis control 2009 [Internet]
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf (27.02.2012)
48. WHO: Global tuberculosis control 2010 [Internet]
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf (27.02.2012)
49. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F et. al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010; 363:1005-15.
50. Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: Improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis.* 2007; 196: 15-27.
51. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2008; 3: e1536.
52. WHO: Maps on drug resistance [Internet]
http://www.who.int/tb/challenges/mdr/drs_maps_feb2011.pdf (28.02.2012)
53. WHO: WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households [Internet]
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf (28.02.2012)
54. Singhal N, Bisht D, Joshi B. Immunoprophylaxis of tuberculosis: an update of emerging trends. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2010; 58: 97-106.
55. WHO: Framework for implementing new tuberculosis diagnostics [Internet]
http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_rev_june2011.pdf (28.02.2012)
56. Lienhardt C, Vernon A, Raviglione MC. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16: 186-93.
57. WHO: The stop TB strategy [Internet]
http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/index.html (28.02.2012)

58. Bilde etter tillatelse fra Tone Tønjum.

59. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998; 393: 537-44.